

ÜBER DEN EINFLUSS VON OSMADIZON AUF
SERUMHARNSÄURE SOWIE RENALE HARNSÄURE-,
OXYPURIN- UND OROTSÄURE-
AUSSCHIEDUNG GESUNDER

Andreas Jakob Gasteiger

1977

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. N. Zöllner

ÜBER DEN EINFLUSS VON OSMADIZON AUF SERUMHARNSÄURE
SOWIE RENALE HARNSÄURE-, OXYPURIN- UND OROTSÄURE-
AUSSCHIEDUNG GESUNDER

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Andreas Jakob Gasteiger
aus Puchheim, Oberbayern

1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Priv.Doz. Dr. W. Gröbner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 1. Dezember 1977



Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I EINLEITUNG	5
II PROBLEMSTELLUNG	6
III METHODIK	7
A Versuchspersonen	7
B Versuchsanordnung	7
C Versuchsdurchführung	9
D Methoden	11
1) Harnsäure in Serum und Urin	11
2) Kreatinin in Serum und Urin	15
3) Oxypurine (Xanthin und Hypoxanthin) im Urin	19
4) Gesamtorotsäure (Orotsäure und Orotidin) im Urin	23
IV ERGEBNISSE	26
V DISKUSSION	33
VI ABBILDUNGEN	35
VII TABELLEN	48
VIII ZUSAMMENFASSUNG	57
IX LITERATURVERZEICHNIS	58

I EINLEITUNG

Die Gicht (Literaturverzeichnis Nr. 5) ist in der Regel auf eine angeborene Stoffwechselstörung zurückzuführen. Ursache ist zu 90-95 % eine Störung der renalen Harnsäureausscheidung (Störung der tubulären Sekretion), zu 5-10 % eine gesteigerte Harnsäuresynthese. Beides führt zu einem erhöhten Serumharnsäurespiegel, der ursächlich ist für die klinischen Manifestationen an den Gelenken und Nieren (6). Der akute Gichtanfall wird mit Colchicin, Indomethacin oder Phenylbutazon behandelt.

Die Dauertherapie strebt eine Senkung des Serumharnsäurespiegels an.

Die Diät der Gicht besteht im Meiden purinreicher Nahrung (Harnsäure ist Endprodukt des Purinstoffwechsels beim Menschen) und in Zurückhaltung gegenüber Alkohol (Alkohol hemmt die renale Harnsäureausscheidung).

Zur Dauertherapie stehen neben diätetischen Maßnahmen Arzneimittel mit zwei verschiedenen Angriffspunkten zur Verfügung:

1) Allopurinol (8) hemmt kompetitiv die Xanthinoxidase, die die beiden letzten Schritte der Harnsäuresynthese katalysiert, und führt so zu einer Abnahme des Serumharnsäurespiegels und der renalen Harnsäureausscheidung sowie zu einer Zunahme des Serumspiegels und der renalen Ausscheidung der Harnsäurevorstufen Xanthin und Hypoxanthin (Oxypurine). Außerdem führt Allopurinol auch zu einer Hemmung der de novo - Synthese der Purine.

2) Die Uricosurica (5), wie Probenecid, Sulfinpyrazon und Benzbromaron, steigern die renale Harnsäureausscheidung durch Hemmung der tubulären Harnsäurerückresorption und senken dadurch den Serumharnsäurespiegel.

Die uricosurische Therapie wird ergänzt durch große Trinkmengen und pH-Verschiebung des Urins auf ca pH 6,8 mittels Eisenbergischer Lösung zur besseren Löslichkeit von Harnsäure.

II PROBLEMSTELLUNG

OSMADIZON (N- ((β - Phenylsulfinäthyl)) - Malonsäure - N,N'- diphenylhydrazid) ist ein Abkömmling des Uricosuricums Sulfinpyrazon (Abb. 1).

Aufgabe der folgenden Arbeit war es, die Wirkung von Osmadizon auf den Serumharnsäurespiegel gesunder Versuchspersonen zu untersuchen.

Die Untersuchungen erstreckten sich außerdem auf Wirkungsmechanismus und Vergleich mit anderen Uricosurica. Diese Vergleichsuntersuchungen wurden unter standardisierten Versuchsbedingungen mit Hilfe von stündlichen Clearanceuntersuchungen durchgeführt.

III METHODIK

A Versuchspersonen (Tab. 1)

Die Versuche wurden an elf stoffwechselgesunden Personen (zwei weiblichen und neun männlichen) durchgeführt. Das Alter der Versuchspersonen lag zwischen 24 und 30 Jahren, das Körpergewicht variierte von 52 bis 79 Kilogramm. Folgende Laborwerte lagen im Normbereich:
Gesamtbilirubin, SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase, Harnstoff-N., Kreatinin, Natrium, Kalium, Calcium und Harnsäure.

B Versuchsanordnung (Nummern der Versuchspersonen: Tab.1)

- 1) Vier Versuchspersonen (Nr. 1-4) erhielten im Abstand von einer Woche jeweils 150, 300 und 450 mg Osmadizon per os als Einzeldosis, drei dieser Personen (1,3,4) auch 600 mg Osmadizon (zwei bis drei Wochen nach Einnahme von 450 mg Osmadizon).
Die Serumharnsäurekonzentration (mg/ 100 ml) wurde 24 Stunden vor, zum Zeitpunkt der Arzneimittelaufnahme und 1,3,5,7 und 24 Stunden danach bestimmt.
- 2) Drei Versuchspersonen (4-6) nahmen täglich 600 mg Osmadizon per os über fünf Tage ein.
Renale Harnsäureausscheidung (mg/ d), Serumharnsäurekonzentration (mg / 100 ml), Oxypurinausscheidung (Xanthin und Hypoxanthin) und Gesamtorotsäureausscheidung (Orotsäure und Orotidin) im Urin (mg / d) wurden täglich bestimmt.

Die bisher beschriebenen Versuche erfolgten unter normaler Kost.

- 3) Fünf Versuchspersonen (7-11) nahmen 600 mg Osmadizon per os als Einzeldosis ein.
Die Versuche erfolgten unter möglichst konstant gehaltenen Versuchsbedingungen (Stündliche Urinvolumina: Tab. 6).

Die Kost war purinfrei.

Stündlich wurden renale Harnsäureausscheidung (mg/h), Serumharnsäurekonzentration (mg/100 ml), Harnsäure- und Kreatininclearance (ml/min) ermittelt.

- 4) Einer Versuchsperson (9) wurden 600 mg Osmadizon per os als Einzeldosis verabreicht und vier Stunden später 1500 mg Probenecid zusätzlich. Die Versuchsbedingungen waren die gleichen wie die der unter 3) beschriebenen Versuche. Die Wirkung auf stündliche renale Harnsäureausscheidung (mg/h), Serumharnsäurekonzentration (mg/100 ml) und Harnsäureclearance (ml/min) wurde verglichen mit der alleinigen Wirkung von 600 mg Osmadizon per os als Einzeldosis in einem sieben Tage zuvor bei derselben Versuchsperson durchgeführten Versuch (siehe unter 3)).
- 5) Bei je einer Versuchsperson (a:10, b:11) wurde die Wirkung von 600 mg Osmadizon per os als Einzeldosis auf stündliche renale Harnsäureausscheidung (mg/h), Serumharnsäurekonzentration (mg/100 ml) und Harnsäureclearance (ml/min) verglichen mit der Wirkung von
- a) 100 mg Benzbromaron
 - b) 600 mg Sulfinpyrazon
- per os als Einzeldosis unter denselben Versuchsbedingungen (wie unter 3)).
- Der Abstand zwischen den Versuchen mit Osmadizon und dem verglichenen Uricosuricum betrug 13 Tage (a) bzw. 19 Wochen (b).
- (Beide Personen hatten an den unter 3) beschriebenen Versuchen teilgenommen.)

- 6) Bei einer Versuchsperson (11), die einmal 600 mg Osmadizon erhielt (siehe unter 3)), einmal 600 mg Sulfipyrazon (siehe unter 5) b), wurde ohne Arzneimittelgabe unter sonst gleichen Versuchsbedingungen stündliche renale Harnsäureausscheidung (mg/h), Serumharnsäurekonzentration (mg/100 ml) und Harnsäureclearance (ml/min) ermittelt (Leerversuch).

C Versuchsdurchführung

- 1) Während der Versuche mit 24-stündigem Sammelurin (siehe unter Versuchsanordnung 2)) und täglicher Blutabnahme, die unter Normalkost durchgeführt wurden, brachten die Versuchspersonen zwischen acht und zehn Uhr vormittags den 24-Stunden-Sammelurin, der mit zehn Milliliter Toluol pro Zweiliterflasche konserviert war. Eine Urinprobe wurde nach kräftigem Umrühren (um eventuellen Niederschlag zu lösen) abgefüllt und eingefroren. Danach erfolgte die Blutabnahme. Das Serum wurde eingefroren. Das Arzneimittel wurde per os mit Wasser im Anschluß an die Blutabnahme eingenommen. Die Versuchspersonen tranken zwei bis vier Liter pro Tag.
- 2) Die Versuche mit stündlichem Sammelurin und stündlicher Blutabnahme, die unter purinfreier Kost erfolgten, begannen von sieben bis neun Uhr dreißig vormittags mit der Bestimmung von Größe und Gewicht der nüchternen Versuchsperson und der Ermittlung der Körperoberfläche. Darauf trank die Versuchsperson ca 1,5 Liter Brombeerblätterttee innerhalb von etwa 30 Minuten. Spontanmiktion erfolgte nach etwa einer Stunde. Das Urinvolumen wurde bestimmt und die gleiche Menge Tee nachgetrunken, der Urin verworfen.

Damit begann die erste der einstündigen Urinsammelperioden, am Ende derer jeweils das ausgeschiedene Volumen mit Brombeerblätterttee nachgetrunken und eine Urinprobe abgefüllt wurde. In der letzten Urinsammelperiode der Versuche wurde kein Tee mehr nachgetrunken. Die Blutentnahme erfolgte jeweils in der Mitte der Sammelperiode. Urin und Serum wurden eingefroren. Nach der ersten Spontanmiktion wurde der Versuchsperson eine Infusion mit fünfprozentiger Glucose angelegt, die zum Ausgleich der Perspiratio insensibilis und zur stündlichen Blutabnahme diente. Das Arzneimittel wurde am Ende der zweiten Urinsammelperiode per os mit Tee eingenommen, bei einem Versuch (mit Verabreichung von 600 mg Sulfinpyrazon) am Ende der dritten Urinsammelperiode.

(betrifft die unter Versuchsanordnung 3)-6) beschriebenen Versuche)

D Methoden

- 1) Enzymatische Bestimmung der Harnsäure in Serum und Urin nach Praetorius / Poulsen in der Modifikation von Zöllner (1)

Prinzip: Harnsäure $\xrightarrow{\text{Uricase}}$ Allantoin

Harnsäure wird, durch Uricase katalysiert, in Allantoin umgewandelt. Dabei nimmt die Absorption bei 293 nm ab.

Reagenzien:

Uricase Løvens, eine Ampulle zu 75 Einheiten
Glycinpuffer, 2/3- molar, pH 9,3
Muldestor (pyrogenfreies destilliertes Wasser)

Gerät:

Beckman- Spectrophotometer, Mod. 25
Quarzküvetten (Schichtdicke d= 1 cm)
Das verwendete Photometer zeigt die Absorptionsdifferenz zwischen Proben- und Referenzküvette an.
Das Gerät wurde auch bei der Kreatinin-, Oxypurin- und Orotsäurebestimmung (siehe unten) eingesetzt.

Durchführung der Bestimmung im Serum:

Serum 1: 25 mit Glycinpuffergebrauchslösung (= 1:10 mit Muldestor verdünnter Glycinpuffer) verdünnen; langsam mischen, weil Serum im alkalischen Milieu schäumt; zügig weiterarbeiten, weil Harnsäure im alkalischen Milieu an der Luft oxydiert; eine Ampulle Uricase in 25 ml Glycinpuffergebrauchslösung lösen.

Ansätze zur Bestimmung der Eigenabsorption von Uricase
(ΔA_U) :

2 ml Glycinpuffergebrauchslösung + 1 ml Uricaselösung
3 ml Glycinpuffergebrauchslösung als Referenz

Ansätze zur Bestimmung der Absorptionsdifferenz der
Serumverdünnungen ohne und mit Uricasezusatz ($\Delta A'$) :

2 ml Serumverdünnung + 1 ml Glycinpuffergebrauchslösung
2 ml Serumverdünnung + 1 ml Uricaselösung als Referenz

Ansätze mischen; die Uricasereaktion benötigt 40-60 Minuten; Ablesen der Absorptionsdifferenzen (zwischen Probe und Referenz) am Photometer bei einer Wellenlänge von 293 nm, wenn die Absorption über fünf Minuten unverändert bleibt; die Küvetten, in die Uricase gelangt, werden markiert und nur für die entsprechenden Ansätze verwendet, ebenso die Küvetten, in die keine Uricase gelangt.

Für eine Doppelbestimmung sind also vier Ansätze zur Ermittlung der Eigenabsorption der Uricase nötig und vier Ansätze für jede Probe.

Die unterschiedliche Eigenabsorption der Küvetten wird ausgeglichen, indem beide Küvetten wassergefüllt in das Gerät eingesetzt werden und die Absorptionsanzeige von Hand auf 0,000 eingestellt wird; bei wieder entfernten Küvetten wird der jetzt angezeigte Absorptionswert notiert, der zwischen den einzelnen Messungen kontrolliert und eventuell nachgestellt werden kann.

Berechnung:

Die wahre Absorptionsänderung im Probenansatz aufgrund des Harnsäureabbaus mittels Uricase (ΔA) setzt sich zusammen aus der Absorptionsdifferenz $\Delta A'$ und der Eigenabsorption der Uricase ΔA_U , um deren Wert die Absorption der Probe bei Zugabe der Uricase erhöht wurde,

also : $\Delta A = \Delta A' + \Delta A_U$

Die Eigenabsorption der Uricase lag bei 0,030.

$A = c \times d \times \alpha$ (Lambert-Beer-Gesetz)

A = Absorption; c = Konzentration (γ / ml)

d = Schichtdicke (cm)

α = Absorptionskoeffizient = Absorption bei gegebener Konzentration und Schichtdicke

Der Absorptionskoeffizient für eine Harnsäurekonzentration von 1 γ / ml und eine Schichtdicke von 1 cm beträgt 0,0745 .

Für $A = \Delta A$ ergibt sich :

$c = \Delta A / 0,0745$ (γ / ml) = Harnsäurekonzentration

Bei einer Serumverdünnung von 1 : 25 und einer weiteren Verdünnung im Ansatz von 2 auf 3 (ml) folgt :

$$c = \frac{\Delta A}{0,0745} \times \frac{25 \times 3}{2} \quad (\gamma / \text{ml})$$

Umrechnung auf (mg / 100 ml) :

$$c = \frac{\Delta A}{0,0745} \times \frac{25 \times 3 \times 100}{2 \times 1000} \quad (\text{mg} / 100 \text{ ml})$$

$$c = \frac{\Delta A \times 100}{2} \quad (\text{mg} / 100 \text{ ml})$$

Unterschiedliche Eiweißkonzentrationen haben laut Zöllner (1) keinen nennenswerten Einfluß auf die Ergebnisse.

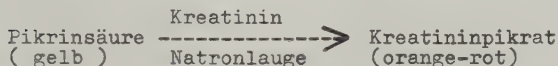
Bestimmung im Harn :

Der Harn wird nach zu erwartender Konzentration verdünnt (zB bei starker Diurese 1:25, bei Tagessammelurin 1:100), die Verdünnung bei der Berechnung berücksichtigt. Eventuelle Uratausfällungen werden vor dem Verdünnen durch Erwärmen bzw. Rühren suspendiert. Im übrigen erfolgt die Bestimmung wie beim Serum.

Die Harnsäureausscheidung (mg / d) bzw. (mg / h) ergibt sich aus dem Produkt von Harnsäurekonzentration im Urin (mg / 100 ml) und Urinvolumen (ml / d) bzw. (ml / h), die Harnsäureclearance (ml / min) aus der Division von stündlicher Harnsäureausscheidung (mg / h) durch Serumharnsäurekonzentration (mg / 100 ml).

- 2) Colorimetrische Bestimmung von Kreatinin in Serum und Urin mit der "Biochemica-Test-Combination" von "Boehringer Mannheim" nach Popper et al. (2)

Prinzip:



In Gegenwart von Kreatinin und Natronlauge schlägt die gelbe Farbe der Pikrinsäure in die orange-rote Farbe des Kreatininpikrats um, das photometrisch bei 546 nm mit der Quecksilberlampe gemessen wird.

Reagenzien:

Standardlösung mit 1 mg Kreatinin / 100 ml

Pikrinsäure, 35- millimolar

Natronlauge, 1,6- normal

Trichloressigsäure, 1,2- normal

Destilliertes Wasser

Reagenzien bei 20-25 Grad Celsius aufbewahren.

Vor der Bestimmung wird aus Pikrinsäure und Natronlauge ein Reaktionsgemisch im Verhältnis 1:1 hergestellt, das bei 20-25 Grad Celsius in dunkler Flasche fünf Stunden haltbar ist.

Durchführung. (bei 25 Grad Celsius) :

Nur frisches (bei + 4 Grad Celsius bis zu 24 Stunden) und hämolysefreies Serum verwenden; Harn 1 + 49 mit destillierten Wasser verdünnen.

Ansätze (in Zentrifugengläser) :

	Leerwert	Standard	Probe	
			Harn	Serum
Destilliertes Wasser	0,5 ml			
Kreatininstandard		0,5 ml		
Verdünnter Harn			0,5 ml	
Serum				1,0 ml
Trichlor-essigsäure	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml	1,0 ml

Mischen der Ansätze; Pikrinsäure fällt das Eiweiß der Serumprobe; daher zentrifugieren (zB. zehn Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute); 1,0 ml des klaren Überstandes abpipettieren. Bisher enthält jeder Ansatz 1,0 ml. Zu jedem Ansatz 1,0 ml Reaktionsgemisch aus Pikrinsäure und Natronlauge geben, mischen.

Nach 20 Minuten Absorption von Probe und Standard gegen Leerwert messen.

Falls erforderlich, Verdünnung von Serum und Harn mit 0,9- prozentiger Kochsalzlösung.

Berechnung :

Die Absorptionen in Probe und Standard verhalten sich zueinander wie die Kreatininkonzentrationen c (mg / 100 ml), daher

$$c = \frac{\text{Absorption der Probe}}{\text{Absorption des Standards}} \quad (\text{mg} / 100 \text{ ml})$$

$$= \text{Kreatininkonzentration der Probe}$$

Berücksichtigung der Verdünnung des Harns :

$$c = 50 \times \frac{\text{Absorption Probe}}{\text{Absorption Standard}} \quad (\text{mg} / 100 \text{ ml})$$

Die stündliche Kreatininausscheidung im Urin (mg / h) ergibt sich aus dem Produkt von Kreatininkonzentration im Urin (mg / 100 ml) und stündlichem Urinvolumen (ml / h), die Kreatininclearance (ml / min) aus der Division von stündlicher Kreatininausscheidung (mg / h) durch Serumkreatininkonzentration (mg / 100 ml) .

Nach Popper et al. (2) sollte die Kreatininkonzentration im Ansatz zwischen 0,4 und 2,5 (mg / 100 ml) liegen, da in diesem Bereich die Beziehung zwischen Absorption und Konzentration am linearsten sei. Danach ist die Urinverdünnung einzurichten (hier 1:10; großes stündliches Urinvolumen, siehe Tabelle 6).

Beim Ablesen der Absorption nach mehr als 20 Minuten Reaktionsdauer ergeben sich Fehler durch Mitreaktion reduzierender Substanzen (zB. Zucker, Harnsäure, Vitamin C) in hohen Konzentrationen.

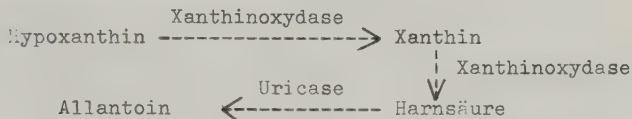
Antikoagulantien, mit Ausnahme von Heparin, stören den Test. Im Harn kann ein Teil der Störung durch reduzierende Substanzen durch kurzes Aufkochen beseitigt werden. Die Ausschaltung der "Nicht-Kreatinin-Chromogene" im Serum durch Adsorption an Lloyds Reagenz ist zeitraubend (Dissertation von W. Dofel : " Die Wirkung von Benzbromaron auf die renale Harnsäureausscheidung Gesunder", München 1974, Medizinische Poliklinik der Universität München)

Eichkurve :

Mit Kreatininpulver werden Lösungen unterschiedlicher Kreatininkonzentration hergestellt und mit ihnen die Kreatininbestimmung durchgeführt. Die ermittelten Absorptionen werden graphisch gegen die jeweiligen Kreatininkonzentrationen aufgetragen.

3) Enzymatische Bestimmung der Oxypurine (Xanthin und Hypoxanthin) im Urin nach Klinenberg et al. (3)

Prinzip :



Xanthinoxydase katalysiert die Reaktion Hypoxanthin zu Xanthin und Xanthin zu Harnsäure, Uricase die Reaktion Harnsäure zu Allantoin. Im Gegensatz zu Xanthinoxydase katalysiert Uricase spezifisch die genannte Reaktion.

Es kann nun in einer Urinprobe mit und ohne Zusatz von Xanthinoxydase eine Harnsäurebestimmung mittels Uricase erfolgen, wobei sich mit Xanthinoxydase die Gesamtharnsäurekonzentration ergibt, einschließlich der aus den Oxypurinen entstandenen Harnsäure, ohne Xanthinoxydase die vorliegende Harnsäurekonzentration. Durch Bildung der Differenz aus Gesamtharnsäure- und vorliegender Harnsäurekonzentration erhält man den Anteil der Harnsäurekonzentration, der aus den Oxypurinen entstanden ist und kann daraus auf die Ausgangskonzentration der Oxypurine im Urin schließen. Der direkten Bestimmung des Harnsäurezuwachses durch die Xanthinoxidasereaktion steht entgegen:

- 1) die Katalyse auch anderer Reaktionen durch die unspezifische Xanthinoxydase,
- 2) die unterschiedliche Absorptionsänderung bei der Umwandlung von Hypoxanthin bzw. Xanthin zu Harnsäure.

Reagenzien :

Xanthinoxydase aus Kuhmilch ("Boehringer Mannheim")
Uricase Løvens, eine Ampulle zu 75 Einheiten

Natriumpyrophosphatpuffer, 0,1- molar, pH 8,0

Glycinpuffer, 2/3- molar, pH 9,3

Katalase aus Rinderleber, Lösung in Glycerin

("Boehringer Mannheim")

Muldestor (pyrogenfreies, metallionenfreies destilliertes Wasser)

Durchführung :

Verdünnung des Urins mit Natriumpyrophosphatpuffer, je nach zu erwartender Oxypurinkonzentration (abhängig von Medikation und Urinvolumen), hier 1:50 ;

zu je 1 ml Xanthinoxydase Zusatz von 0,1 ml Katalase, um unspezifischen Abbau von Harnsäure durch Wasserstoffperoxid zu verhindern; Zusatz täglich neu, da die protektive Wirkung der Katalase nicht über mehrere Tage anhält; falls erforderlich, Zusatz von mehr Katalase, als angegeben;

Uricase in Glycinpuffer lösen.

Ansätze :

- 1) 2 ml Urinverdünnung
- 2) 2 ml Urinverdünnung + 20 μ l Xanthinoxydase
- 3) 2 ml Urinverdünnung + 50 μ l Uricase
- 4) 2 ml Urinverdünnung + 20 μ l Xanthinoxydase
+ 50 μ l Uricase, 20 min später

Ermittelte Reaktionszeiten bis zur Stabilität des Absorptionswertes über fünf Minuten

für Ansatz 2) : 20 - 40 Minuten

3) : 40 - 60 Minuten

4) : 150 - 220 Minuten

Ablesen der Absorptionsdifferenzen am Photometer bei 293 nm (vergleiche Harnsäurebestimmung) gegen Wasser als Referenz.

Für eine Doppelbestimmung sind 2 x 4 Ansätze pro Urinprobe nötig.

Berechnung :

Die Absorptionswerte werden korrigiert, da durch Einbringen der Enzyme Konzentration und damit Absorption der Harnsäure im Ansatz etwas kleiner werden.

Korrekturfaktoren für Ansatz

$$2): 2,02 \text{ ml} / 2,0 \text{ ml} = 1,01$$

$$3): 2,05 \text{ ml} / 2,0 \text{ ml} = 1,025$$

$$4): 2,07 \text{ ml} / 2,0 \text{ ml} = 1,035$$

Absorptionsdifferenzen :

$$\Delta A_1 = \Delta A_{\text{Ansatz 2)}} - \Delta A_{\text{Ansatz 4)}})$$

$\hat{=}$ Gesamtharnsäurekonzentration

$$\Delta A_2 = \Delta A_{\text{Ansatz 1)}} - \Delta A_{\text{Ansatz 3)}})$$

$\hat{=}$ vorliegender Harnsäurekonzentration

$$\Delta A = \Delta A_1 - \Delta A_2$$

$\hat{=}$ Harnsäurekonzentration aus Oxypurinen

Die Eigenabsorptionen der Enzyme Xanthinoxydase und Uricase sind außer Acht zu lassen, da sie sich bei der beschriebenen Bildung der Differenzen gegenseitig aufheben.

Der Absorptionskoeffizient einer Harnsäurekonzentration von $1 \gamma / \text{ml}$ (Schichtdicke 1 cm) erwies sich mit 0,0745 als ebenso gültig in Natriumpyrophosphatpuffer wie in Glycinpuffer bei der Harnsäurebestimmung.

Wie dort beschrieben folgt :

$$\text{Konzentration der Harnsäure } c = \Delta A / 0,0745 (\gamma / \text{ml})$$

Urinverdünnung 1: 50 , daraus folgt :

$$c = \frac{\Delta A}{0,0745} \times 50 (\gamma / \text{ml})$$

Die Oxypurinkonzentration (Xanthin und Hypoxanthin) läßt sich in Xanthinkonzentration ausdrücken. Mit Hilfe der Molekularmassen von Harnsäure (168) und Xanthin (152) läßt sich auf die Xanthinkonzentration umrechnen, die dem Zuwachs der Harnsäurekonzentration entspricht: $152 / 168 = 0,905$

$$\text{Xanthinkonzentration } c_x = \frac{\Delta A}{0,0745} \times 50 \times 0,905 \text{ (}\gamma / \text{ml)}$$

$$c_x = \Delta A \times 607 \text{ (}\gamma / \text{ml)} = \Delta A \times 607 / 1000 \text{ (mg / ml)}$$

Die tägliche Oxypurinausscheidung im Urin (mg / d) ergibt sich aus dem Produkt von Oxypurinkonzentration im Urin (mg / ml) und täglichem Urinvolumen (ml / d).

Eichkurve :

Xanthin oder Hypoxanthin wird in bestimmter Konzentration in Natriumpyrophosphatpuffer oder Urin gelöst. Es wird eine Verdünnungsreihe mit Puffer bzw. Urin hergestellt, zB. von 400 bis 1 γ /ml . Mit jeder Probe der Verdünnungsreihe wird die Oxypurinbestimmung durchgeführt und dabei ermittelt, ob die zugesetzten Oxypurine quantitativ bestimmt werden können. Bei Verwendung von Urin als Lösungsmittel für die Verdünnungsreihe erfolgt auch die Bestimmung der vorliegenden Oxypurinkonzentration.

Durchführung :

Ansätze :

0,5 ml Urin bzw. Eichlösung
+ 2,5 ml Kaliumcitratpuffer

Stattdessen:

3,0 ml Kaliumcitratpuffer beim Leerwert

Dazu kommen:

+ 0,5 ml gesättigtes Bromwasser (unter dem Abzug)

Eine Minute nach dem Bromwasser:

+ 1,0 ml Ascorbinsäure in Puffer

Zwei Minuten nach der Ascorbinsäure:

+ 2,0 ml p-Dimethylaminobenzaldehyd

Nach 90 Minuten wird bei 480 und 412 nm photometriert
(Probe bzw. Eichlösung gegen den Leerwert).

Vor dem Eingießen in die Küvette wird die Probe noch einmal geschüttelt und die mit Wasser ausgespülte Küvette mit der Probe vorgespült. So wird eine Schlierenbildung aus feinsten Wasserresten in der Küvette und Ansatzflüssigkeit vermieden und dadurch ein sicheres Ablesen der Absorption ermöglicht.

Eichkurve :

Orotsäure wird in entmineralisiertem Wasser gelöst (zB. 8 mg in 100 ml, das ergibt eine Orotsäurekonzentration von 80 μ / ml). Es wird aus dieser Standardlösung eine Verdünnungsreihe mit verschiedenen Orotsäurekonzentrationen hergestellt. Mit jeder Probe der Verdünnungsreihe wird die Orotsäurebestimmung durchgeführt. Die photometrisch ermittelte Absorptionsdifferenz (ΔA) jeder Probe gegen den Leerwert wird graphisch gegen die zugehörige Orotsäurekonzentration (μ / ml) aufgetragen.

Berechnung :

ΔA wird berechnet, wie oben angegeben. Dann wird aus der vorher erstellten Eichkurve mittels ΔA die entsprechende Orotsäurekonzentration abgelesen ($\mu\text{g} / \text{ml}$). Die Verdünnung im Ansatz kann bei der Berechnung unberücksichtigt bleiben, da sie bei der Bestimmung der Proben in derselben Weise erfolgt wie bei der Erstellung der Eichkurve.

Aus Orotsäurekonzentration im Urin (mg / ml) und täglichem Urinvolumen (ml / d) ergibt sich durch Multiplikation die tägliche Orotsäureausscheidung (mg / d).

IV ERGEBNISSE

(der unter III B beschriebenen Versuche)

(Nummern der Versuchspersonen: Tab. 1)

- 1) Verhalten der Serumharnsäure bei vier Versuchspersonen (1-4) nach oraler Verabreichung von 150, 300 und 450 mg Osmadizon als Einzeldosis, bei drei dieser Personen (1,3,4) auch nach 600 mg Osmadizon ---
Aufstellung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung (Tab. 2)

Nach Verabreichung von 150 mg Osmadizon sinkt die Serumharnsäure um 15, 12, 7 und 2 Prozent des Ausgangswertes (bei der Medikation) ab.

Nach Verabreichung von 300 mg Osmadizon nimmt der Serumharnsäurespiegel um 18, 17, 11 und 9 Prozent des Ausgangswertes ab.

Nach Einnahme von 450 mg Osmadizon fällt die Serumharnsäure um 32, 28 und in zwei Fällen um 22 Prozent des Ausgangswertes ab.

Nach einer Dosis von 600 mg Osmadizon kommt es bei zwei Versuchspersonen zu einem Abfall des Serumharnsäurewertes um 32 Prozent, bei einer Person zu einem Abfall von 9 Prozent des Ausgangswertes.

- 2) Der Einfluß von 600 mg Osmadizon per os pro Tag über fünf Tage auf Serumharnsäure, sowie tägliche renale Harnsäure-, Oxypurin- und Orotsäureausscheidung bei drei Versuchspersonen (4-6)
(Tab. 3, Abb. 2 als Beispiel)

Die tägliche renale Harnsäureausscheidung steigt um maximal 60, 56 und 42 Prozent über den Mittelwert der Vorperiode an, am ersten, zweiten bzw. dritten Tag der Arzneimittelleinnahme.

Die Serumharnsäure fällt um maximal 38, 28 und 26 Prozent des Ausgangswertes ab, am zweiten, vierten bzw. fünften Tag der Einnahme von 600 mg Osmadizon. Eine Beeinflussung der Oxypurin- bzw. Orotsäureausscheidung im Urin konnte nicht beobachtet werden.

- 3) Der Einfluß von 600 mg Osmadizon per os als Einzeldosis bei fünf Versuchspersonen (7-11) auf stündliche renale Harnsäureausscheidung, Serumharnsäure, Harnsäure- und Kreatininclearance unter konstanten Versuchsbedingungen (Abb. 3,4,5a,6a,7a,8; Tab. 4)

Die stündliche renale Harnsäureausscheidung steigt um maximal 150, 95, 89, 39 und 25 Prozent über den Mittelwert der Vorperiode an, und zwar in der zweiten, dritten und in drei Fällen in der vierten Stunde nach Einnahme des Arzneimittels.

Der Anstieg der renalen Harnsäureausscheidung beginnt in der ersten, zweiten (in drei der fünf Fälle) bzw. dritten Stunde nach Medikation.

Der Serumharnsäurespiegel fällt bei zwei Personen in der sechsten, bei drei Personen in der siebten Stunde nach Verabreichung von Osmadizon um maximal 28, 26 und 15 (in drei der Versuche) Prozent des Ausgangswertes ab.

Der Beginn des Serumharnsäureabfalls erfolgt in der ersten (in drei Fällen), zweiten bzw. vierten Stunde nach Arzneimittelleinnahme.

Die Harnsäureclearance, bezogen auf $1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche, steigt um maximal 167, 123, 116, 52 und 37 Prozent über die Ausgangswerte an.

Zwischen Kreatininclearance und Harnsäureausscheidung unter Osmadizon besteht kein Zusammenhang.

Die stündlichen Mittelwerte aus den fünf Versuchen ergeben eine Steigerung der Harnsäureausscheidung von 29 auf 49 (mg / h) und der Harnsäureclearance von 8,6 auf 17,0 (ml / min) sowie einen Abfall der Serumharnsäure von 5,2 auf 4,3 (mg / 100 ml) (Abb. 8 und Tab. 4) .

- 4) Vergleich der Wirkung von 600 mg Osmadizon per os als Einzeldosis mit der Wirkung der im Abstand von vier Stunden aufeinanderfolgenden oralen Verabreichung von 600 mg Osmadizon und 1500 mg Probenecid bei derselben Versuchsperson (9) auf stündliche renale Harnsäureausscheidung, Serumharnsäure und Harnsäureclearance (Versuchsbedingungen wie unter Versuchs-anordnung 3)); die Werte des Versuchs mit alleiniger Verabreichung von 600 mg Osmadizon bei derselben Versuchsperson sind in Klammern angegeben.
(Abb. 5a, 5b; Tab. 5a)

Die stündliche renale Harnsäureausscheidung erreicht ihr Maximum in der zweiten Stunde nach Verabreichung von Probenecid (in der vierten Stunde nach Einnahme von 600 mg Osmadizon) mit einer Steigerung um 400 (95) Prozent des Ausgangswerts.

Vor der Verabreichung von Probenecid, also allein unter Osmadizon, erfolgt lediglich eine Steigerung um 105 Prozent des Ausgangswertes, und zwar in der dritten Stunde nach Einnahme von Osmadizon.

Die Serumharnsäure fällt in der vierten Stunde nach Gabe von Probenecid (in der siebten Stunde nach Gabe von Osmadizon) auf den niedrigsten Wert ab, der um 41 (28) Prozent unter dem Ausgangswert liegt. Die Harnsäureclearance (bezogen auf $1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche) steigt um maximal 557 (123) Prozent des Vorperiodenwertes an.

- 5) Vergleich von 600 mg Osmadizon per os als Einzeldosis mit a) 100 mg Benzbromaron
b) 600 mg Sulfinpyrazon

bei je einer Versuchsperson (a:10, b:11)

unter den gleichen Versuchsbedingungen (der unter 3) beschriebenen Versuche)

in seiner Wirkung auf stündliche renale Harnsäureausscheidung, Serumharnsäure und Harnsäureclearance.

(Die entsprechenden Werte unter Osmadizon stehen in Klammern.)

- a) Die Harnsäureausscheidung unter Benzbromaron beginnt in der ersten (zweiten) Stunde nach Einnahme des Arzneimittels anzusteigen und erreicht ihr Maximum in der vierten (dritten) Stunde nach Medikation mit einer Steigerung um 296 (25) Prozent des Ausgangswerts.
Die Serumharnsäure beginnt in der ersten (ersten) Stunde nach der Medikation abzufallen und erreicht den niedrigsten Spiegel in der siebten (sechsten) Stunde mit einem Abfall um 37 (15) Prozent des Ausgangswertes.
Die Harnsäureclearance (bezogen auf $1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche) steigt um 423 (37) Prozent des Ausgangswertes an.
(Abb. 6a, 6b; Tab. 5b)

- b) Die Harnsäureausscheidung unter Sulfinpyrazon beginnt in der ersten (zweiten) Stunde nach Einnahme des Arzneimittels anzusteigen und erreicht ihr Maximum in der zweiten (vierten) Stunde nach Medikation mit einer Steigerung um 436 (39) Prozent des Ausgangswerts.

Die Serumharnsäurekonzentration beginnt in der ersten (zweiten) Stunde nach Einnahme von Sulfinpyrazon abzufallen und erreicht in der siebten (siebten) Stunde ihren niedrigsten Wert, der um 40 (15) Prozent unter dem Ausgangswert liegt.

Die Harnsäureclearance (bezogen auf $1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche) steigt um 520 (52) Prozent über den Ausgangswert an.

(Abb. 7a, 7b; Tab. 5c)

- 6) Leerversuch (ohne Medikament) unter den Bedingungen der unter 3)-5) angegebenen Versuche bei einer Versuchsperson (11), die in zwei anderen Versuchen 600 mg Osmadizon bzw. 600 mg Sulfinpyrazon erhalten hatte, im Hinblick auf das Verhalten der stündlichen renalen Harnsäureausscheidung, Serumharnsäurekonzentration und Harnsäureclearance
(Abb. 7c; Tab. 5c)

Es ergab sich keine Steigerung der stündlichen renalen Harnsäureausscheidung und der Harnsäureclearance über die Ausgangswerte der beiden ersten Stunden des Versuchs.

Die Serumharnsäurekonzentration lag am Ende des Versuchs von neun Stunden Dauer um sieben Prozent unter dem aus den Werten der ersten beiden Stunden gebildeten Ausgangswert.

V DISKUSSION

Die orale Verabreichung von Osmadizon führt zu einer Senkung des Serumharnsäurespiegels.

Die bei vier Versuchspersonen durchgeführten Untersuchungen zur Dosis-Wirkungs-Beziehung ergaben nach einmaliger oraler Gabe von 150 mg Osmadizon einen maximalen Serumharnsäureabfall zwischen 2 und 15 Prozent, unter 300 mg zwischen 9 und 18 Prozent und unter 450 mg zwischen 22 und 32 Prozent.

Eine Dosis von 600 mg ergab keine stärkere Wirkung auf den Serumharnsäurespiegel als die Dosis 450 mg.

Die nur 9-prozentige Abnahme des Serumharnsäurespiegels nach einer Dosis von 600 mg bei einer Versuchsperson ist möglicherweise auf eine ungenügende Resorption des Arzneimittels zurückzuführen.

Während bei drei Versuchspersonen unter täglicher oraler Verabreichung von 600 mg Osmadizon über fünf Tage der Serumharnsäurespiegel um 38, 28 und 26 Prozent abfiel, stieg die tägliche renale Harnsäureausscheidung um 60, 56 und 42 Prozent an.

Eine Beeinflussung der renalen Oxypurinelimination konnte dagegen nicht beobachtet werden.

Dieses Verhalten unter Osmadizon entspricht dem eines Uricosuricums. Die unveränderte Oxypurinausscheidung schließt eine Hemmung der Xanthinoxidase aus.

Unverändert blieb auch die Orotsäureausscheidung im Urin, so daß eine Hemmung der Orotidyldecarboxylase (die die Umwandlung von Orotidin-5-monophosphat zu Uridin-5-monophosphat katalysiert) ausgeschlossen werden kann.

Einstündige Clearanceuntersuchungen, die bei fünf Personen bis zu sieben Stunden nach einmaliger oraler Verabreichung von 600 mg Osmadizon durchgeführt wurden,

ergaben eine durchschnittliche Steigerung der stündlichen renalen Harnsäureausscheidung von 29 mg/h in der Vorperiode auf 49 mg/h in der vierten Stunde nach Arzneimittelaufnahme.

Die Serumharnsäure fiel von durchschnittlich 5,2 auf 4,3 mg/100 ml ab, während die Harnsäureclearance von durchschnittlich 8,6 auf 17,0 ml/min anstieg.

Beim Leerversuch (ohne Medikament) ergab sich dagegen keine Steigerung von Harnsäureausscheidung bzw. Harnsäureclearance.

Eine geringfügige Abnahme der Serumharnsäurekonzentration um sieben Prozent ist wohl auf den Verdünnungseffekt durch die großen Trinkmengen zurückzuführen. Die Kreatininclearance zeigte unter 600 mg Osmadizon keine Änderung.

Der unter denselben Versuchsbedingungen durchgeführte Vergleich der Wirkung von 600 mg Osmadizon mit der von 100 mg Benzbromaron bzw. 600 mg Sulfinpyrazon ergab eine deutlich stärkere Wirkung von 100 mg Benzbromaron und von 600 mg Sulfinpyrazon als von 600 mg Osmadizon auf renale Harnsäureausscheidung, Serumharnsäure und Harnsäureclearance.

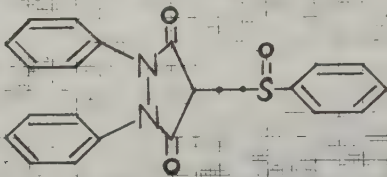
Der Zeitpunkt der maximalen Harnsäureausscheidung nach 100 mg Benzbromaron (vierte Stunde nach Arzneimittelaufnahme) steht im Einklang mit den Ergebnissen von Zöllner-Dofel-Gröbner (1970; Literaturverzeichnis Nr. 7).

Ein Antagonismus zwischen Osmadizon und Probenecid konnte nicht gefunden werden.

Die Struktur von Osmadizon ähnelt der von Sulfinpyrazon (Abb. 1). Die Umwandlung eines Teiles des verabreichten Osmadizon in vivo in den wirksamen Metaboliten Sulfinpyrazon könnte den stärkeren Effekt der gleichen Dosis Sulfinpyrazon auf die Harnsäureclearance erklären (siehe unter Ergebnisse 5b).

VI ABBILDUNGEN

a) Sulfipyrazon



b) Osmadizon

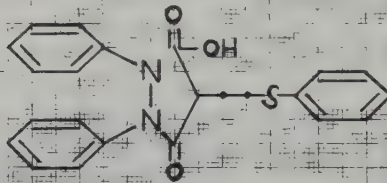


Abb. 1: Strukturformel von

a) Sulfipyrazon

b) Osmadizon

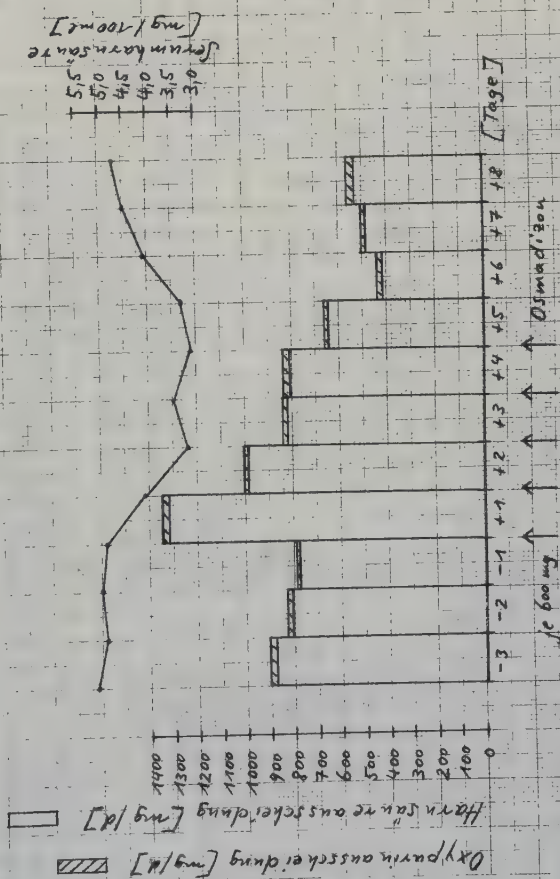


Abb. 2: Der Einfluß von 600 mg Osmadion per os über fünf Tage (Versuchsserien 5) auf die Harnsäureausscheidung [mg/d] sowie tägliche renale Harnsäure- und Oxypurin ausscheidung [mg/d].

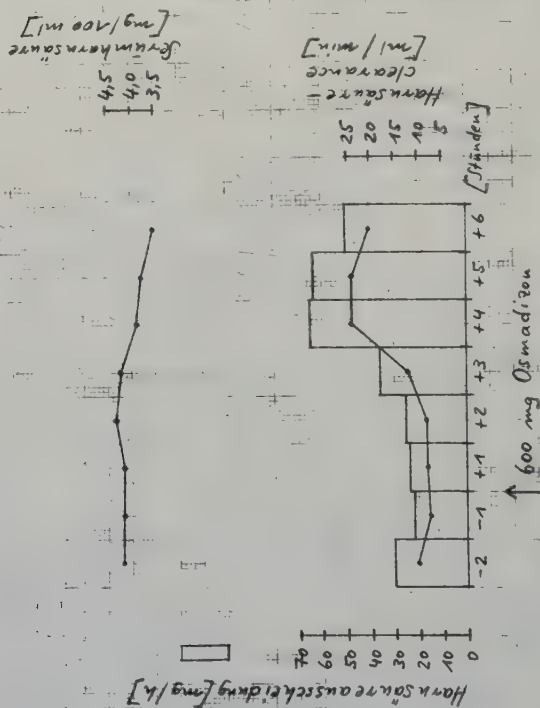


Abb. 3: Der Einfluss von 600 mg Osmadizon per os als Einzeldosis (Versuchsspezimen 7) auf Serumharnsäure [mg/100 ml], stündliche renale Harnsäureausscheidung [mg/h] und Harnsäureclearance [ml/min].

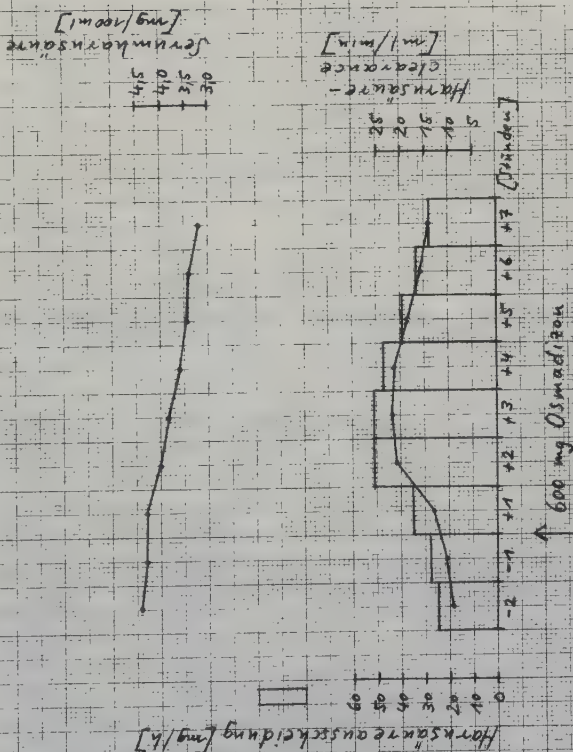


Abb. 4: Der Einfluss von 600 mg Osmotikum per os als Einzeldosis (Versuchsperson 8) auf Serumharnsäure [mg/100ml], stündliche renale Harnsäureausscheidung [mg/h] und Harnsäureclearance [ml/min]

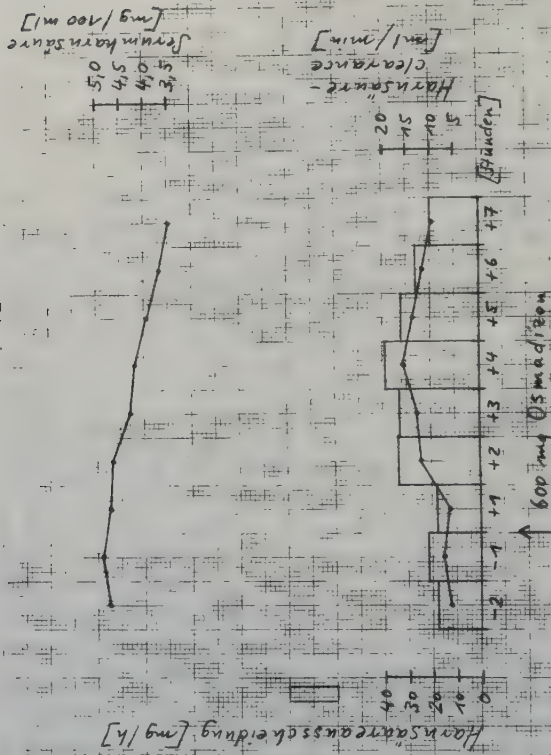


Abb. 5a: Der Einfluss von 600 mg Osmadiazon per os als Einzeldosis (Versuchsperson 9) auf Serumharnsäure [mg/100 ml], tägliche renale Harnsaureausscheidung [mg/h] und Harnsaureclearance [ml/min].

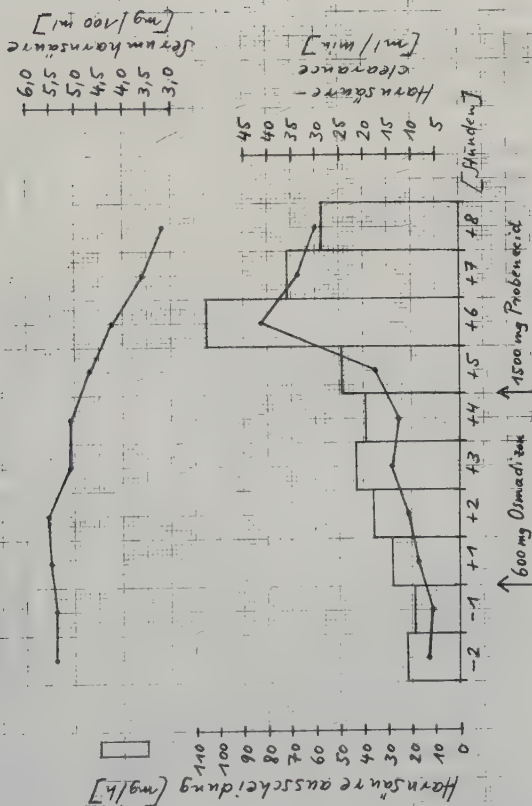


Abb. 56: Der Einfluss der im Abstand von vier Stunden aufeinander folgenden Verabreichung von 600 mg Osmadiazon und 1500 mg Probenecid per os als Einzel dosis (Versuchsperson 9) auf Serumharnstoff ($\text{mg}/100 \text{ ml}$), stündliche renale Harnsäureausscheidung (mg/h) und Harnsäureclearance (ml/min)

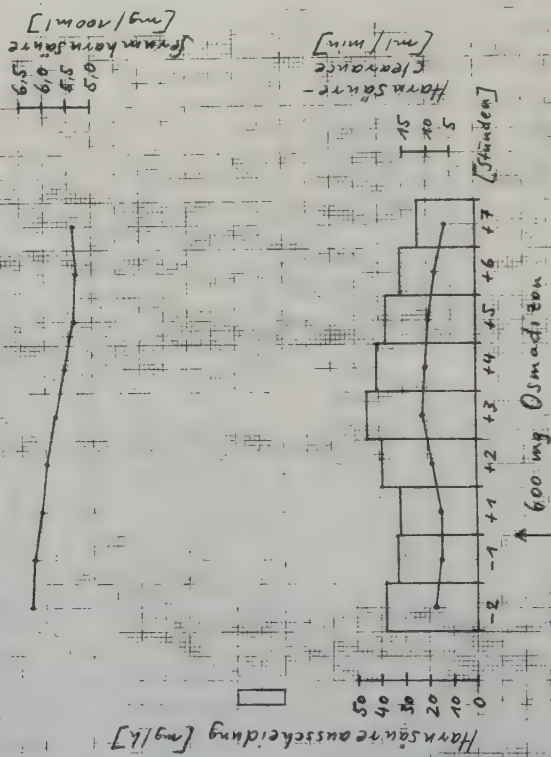


Abb. 6a: Der Einfluss von 600 mg Osmadition per os als Einzeldosis (Versuchsperson 10) auf Serumharnsäure [mg/100 ml], stündliche renale Harnsäureausscheidung [mg/h] und Harnsäureclearance [ml/min].

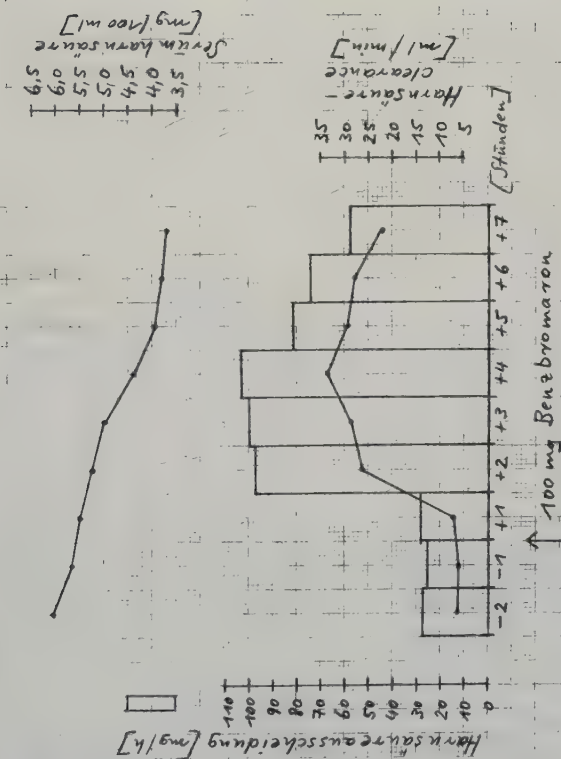


Abb. 66: Der Einfluss von 100 mg Benzobromaron per os als Einzeldosis (Versuchsperson 10) auf Serumharnsäure [mg/100 ml], stündliche renale Harnsäureausscheidung [mg/h] und Harnsäure clearance [ml/min].

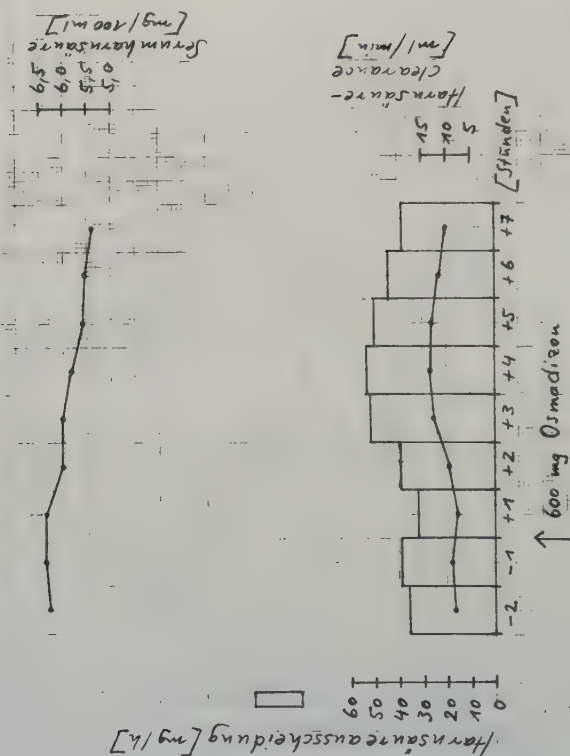


Abb. 7a: Der Einfluss von 600 mg Osmadison per os als Einzeldosis (Versuchsperson 11) auf Serumharnsäure [mg/100 ml], stündliche renale Harnsäureausscheidung [mg/h] und Harnsäureclearance [ml/min]

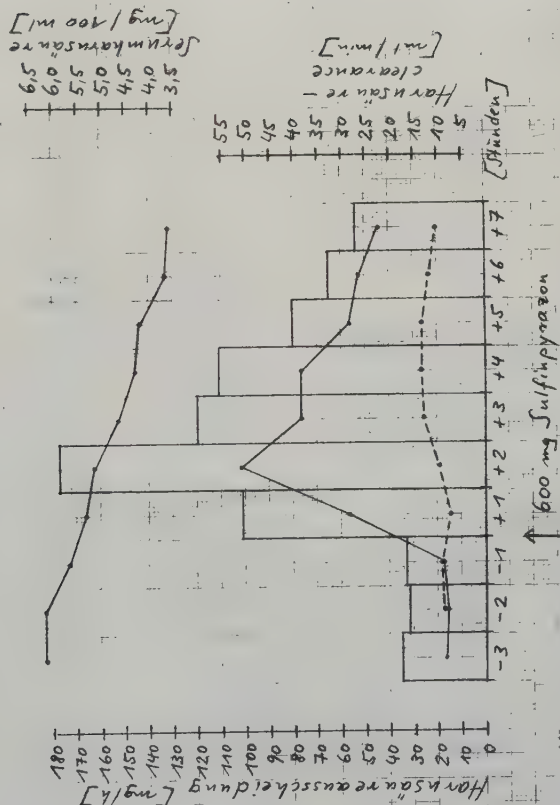


Abb. 7b: Der Einfluss von 600 mg Sulfapyridin per os als Einzeldosis (Versuchsperson 11) auf Serumharnsäure [mg/100 ml], stündliche renale Harnsäureausscheidung [mg/h] und Harnsäureclearance [ml/min] (gestrichelt) (gestrichelt) von Abb. 7a)

Serumharnsäure
[mg/100 ml]

5,5
5,0
6,0



Harnsäureausscheidung [mg/h]

40
30
20
10
0



Harnsäure-
clearance
[ml/min]

10
5
0

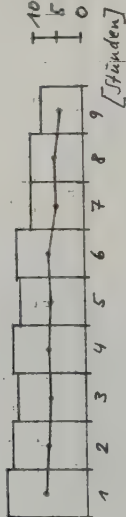


Abb. 7c: Leerversuch (Versuchsperson 11): Serumharnsäure [mg/100 ml], stündliche renale Harnsäureausscheidung [mg/h] und Harnsäureclearance [ml/min] ohne Verabreichung eines Arzneymittels

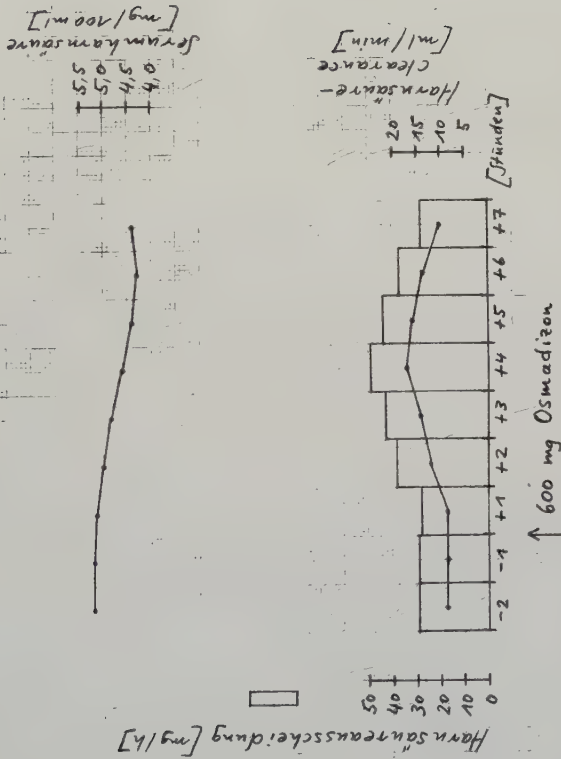


Abb. 8: Der Einfluss von 600 mg Osmadion per os als Einzeldosis auf Serumharnsäure [mg/100 ml], stündliche renale Harnsäureausscheidung [mg/h] und Harnsäureclearance [ml/min]; Durchschnittswerte von fünf Versuchspersonen (7-11) (letzte Sammelperiode: vier Personen [8-11])

VII TABELLEN

Tab. 1 : Daten der Versuchspersonen

Nr	Initialen	Geschlecht	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	Größe [cm]	Oberfläche [m ²]
1	J.A.	♀	29	52	160	
2	Z.J.	♀	30	61	173	
3	H.F.	♂	27	70	180	
4	M.M.	♂	30	63	176	
5	G.A.	♂	26	70	177	
6	M.H.	♂	27	70	179	
7	T.H.	♂	27	76	187	2,00
8	D.T.	♂	26	65	174	1,77
9	B.W.	♂	24	62	170	1,71
10	M.K.	♂	26	79	185	2,02
11	W.L.	♂	27	74	183	1,95

Tab. 2

Tab. 2 : Dosis - Wirkungs - Beziehung (n=4)
 V.p. = Versuchsperson

Osmadizon [mg]	Abfall der Serumharnsäure [Prozent des Ausgangswertes]				
	V.p.	1	2	3	4
150		15	7	12	2
300		18	17	9	11
450		28	22	32	22
600		9	—	32	32

Tab. 3: Der Einfluss von 600 mg Osmadion peros pro Tag über fünf Tage bei drei Versuchspersonen (4,5,6) auf Serumharnsäure [mg/100 ml] sowie auf tägliche renale Harnsäure- und Orotsäureausscheidung [mg/d] V.p. = Vorperiode

Person	[Tage]					$\bar{x}$							
	-3	-2	-1	V.p.		+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8 [d]
Serumharnsäure [mg/100 ml], jeweils am Ende der Tagesurin-sammelperioden (1. Wert: zu Beginn)													
4	4.9	4.6	4.9	4.6	4.75	3.6	3.5	3.8	3.8	3.7	4.2	4.4	—
5	5.1	4.9	5.0	4.9	5.0	4.1	3.2	3.5	3.1	3.3	4.1	4.5	4.7
6	5.95	6.0	5.85	5.6	5.85	4.95	4.65	4.7	4.55	4.2	5.5	5.6	6.0
Harnsäureausscheidung [mg/d]													
4	740	675	660	692	692	770	715	980	930	770	405	520	485
5	880	810	775	822	822	1320	985	820	810	645	415	485	530
6	520	535	780	612	612	805	955	700	735	715	540	580	730
Orotsäureausscheidung [mg/d]													
4	7.4	5.4	4.9	5.9	5.9	7.1	6.8	7.4	4.1	5.9	3.6	4.0	2.3
5	2.7	2.0	1.4	2.0	2.0	3.5	3.8	1.9	3.1	2.9	1.5	0.7	1.4
6	3.1	3.3	4.0	3.5	3.5	4.1	5.0	4.9	4.2	4.3	2.2	3.5	1.0

je $\uparrow \uparrow \uparrow \uparrow \uparrow$ 600 mg Osmadion

Tab. 3

Tab. 4: Der Einfluss von 600 mg Osmadiazon per os als Einzeldosis bei fünf Versuchspersonen (7-11) auf Serumharnsäure $[mg/100 ml]$ sowie stündliche renale Harnsäureausscheidung $[mg/h]$ und Harnsäureclearance $[ml/min]$; V.p. = Vorperiode

Person	-2	-1	$\bar{x}$	V.p.	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	[Stunden]
Serumharnsäure $[mg/100 ml]$, jeweils in der Mitte der stündlichen Urinsammelperiode												
7	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.35	4.25	3.9	3.8	3.55	—	
8	4.4	4.3	4.35	4.3	4.3	4.0	3.85	3.6	3.45	3.4	3.2	
9	4.75	4.9	4.85	4.75	4.7	4.3	4.2	3.95	3.7	3.5	3.2	
10	6.3	6.25	6.3	6.1	6.0	5.8	5.6	5.4	5.35	5.4	5.4	
11	6.3	6.4	6.35	6.4	6.05	6.05	5.85	5.6	5.55	5.55	5.4	
$\bar{x}$	5.2	5.2	5.2	5.2	5.15	5.0	4.85	4.6	4.4	4.3	4.4	
Harnsäureausscheidung $[mg/h]$												
7	30	22	26	24	25	36	65	63	63	50	—	
8	25	28	27	35	5.1	5.1	4.7	3.9	3.3	28	28	
9	18	22	20	18	34	33	3.9	3.2	2.6	20	20	
10	38	33	36	32	3.9	4.5	4.1	3.7	3.1	24	24	
11	36	39	38	32	3.9	5.2	5.3	5.0	4.4	3.8	3.8	
$\bar{x}$	29	29	29	28	38	43	4.9	4.4	3.7	28	28	
Harnsäureclearance $[ml/min]$, berechn auf $1.73 m^2$ Körperoberfläche												
7	10.3	7.6	9.0	8.2	8.3	12.2	24.0	23.9	20.3	—	—	
8	9.3	10.6	10.0	13.2	20.8	21.6	24.3	18.4	15.8	14.2	14.2	
9	6.4	7.6	7.0	6.4	12.2	12.9	15.6	13.6	11.8	9.6	9.6	
10	8.6	7.5	8.1	7.5	9.3	11.1	10.5	9.8	8.3	6.3	6.3	
11	8.5	9.0	8.8	7.4	9.5	12.7	13.4	13.2	11.7	10.4	10.4	
$\bar{x}$	8.6	8.5	8.6	8.5	12.0	14.1	17.0	15.8	13.6	10.1	10.1	

↑ 600 mg Osmadiazon

Tab. 5a: Vergleich der Wirkung von 600 mg Osmadizon per os als Einzeldosis mit der Wirkung, der im Abstand von vier Stunden aufeinanderfolgenden Verabreichung von 600 mg Osmadizon und 1500 mg Probenecid per os als Einzeldosen auf Serumharnsäure [mg/100 ml], stündliche renale Harnsäureausscheidung [mg/h] und Harnsäureclearance [ml/min] bei derselben Versuchsperson (9); V.p. = Vorperiode

Medikation	-2	-1	$\bar{x}$ V.p.	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8 [h]
Osmadizon Osm. + Probenecid	Serumharnsäure [mg/100 ml]										
	4.75 5.4	4.9 5.4	4.85 5.4	4.75 5.5	4.7 5.55	4.3 5.1	4.2 5.1	3.95 4.7	3.7 4.25	3.5 3.6	— 3.2
Osmadizon Osm. + Probenecid	Harnsäureausscheidung [mg/h]										
	18 22	22 19	20 21	18 28	34 36	33 43	39 39	32 49	26 105	20 72	— 57
Osmadizon Osm. + Probenecid	Harnsäureclearance [ml/min], bezogen auf 1,73 m ² Körperoberfläche										
	6.4 6.8	7.6 5.8	7.0 6.3	6.4 8.6	12.2 10.8	12.9 14.1	15.6 12.9	13.6 17.5	11.8 41.4	9.6 33.7	— 30.0

Tab. 5a

↑ 600 mg Osmadizon ↑ 1500 mg Probenecid

Tab. 5b: Vergleich der Wirkung von 600 mg Osmadizon und 100 mg Benzbromaron per os als Einzeldosis auf Serumharnsäure [mg/100 ml], stündliche renale Harnsäureausscheidung [mg/h] und Harnsäureclearance [ml/min] bei denselben Versuchspersonen (10); V.p. = Vorperiode

Medikation	-2	-1	$\bar{x}$ V.p.	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	[h]
Osmadizon Benzbromaron	Serumharnsäure [mg/100 ml]										
	6.3	6.25	6.3	6.1	6.0	5.8	5.6	5.4	5.35	5.4	5.4
	6.05	5.65	5.85	5.5	5.25	5.0	4.4	3.95	3.8	3.7	3.7
Osmadizon Benzbromaron	Harnsäureausscheidung [mg/h]										
	38	33	36	32	39	45	41	37	31	24	24
	27	25	26	28	97	100	103	81	74	57	57
Osmadizon Benzbromaron	Harnsäureclearance [ml/min], bezogen auf 1,73 m ² Körperoberfläche										
	8.6	7.5	8.1	7.5	9.3	11.1	10.5	9.8	8.3	6.3	6.3
	6.4	6.3	6.4	7.3	26.4	28.6	33.5	29.3	27.8	22.0	22.0

↑ 600 mg Osmadizon bzw.
100 mg Benzbromaron

Tab. 5c: Vergleich der Wirkung von 600 mg Osmadion und 600 mg Sulfipyrazon per os als Einzeldosis auf Serumharnsäure [mg/100 ml], stündliche renale Harnsäureausscheidung [mg/h] und Harnsäureclearance [ml/min], zusätzlich ein Versuch ohne Arzneimittel-einnahme (Leerversuch); alle Versuche bei denselben Versuchspersonen (m); V.p. = Vorperiode

Medikation	-3	-2	-1	$\bar{x}$	V.p.	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7
						Serumharnsäure [mg/100 ml]						
Osmadion	—	6.3	6.4	6.35	6.4	6.4	6.05	6.05	5.85	5.6	5.55	5.4
Sulfipyrazon	6.15	6.15	5.65	6.0	5.3	5.3	5.15	4.65	4.3	4.2	3.65	3.6
Leerversuch	—	5.8	5.9	5.85	5.75	5.75	6.0	5.8	5.6	5.9	5.5	5.45
						Harnsäureausscheidung [mg/h]						
Osmadion	—	36	39	38	32	32	39	52	53	50	44	38
Sulfipyrazon	35	32	33	33	101	101	177	120	111	80	65	54
Leerversuch	—	33	30	32	28	28	30	27	28	22	22	17
						Harnsäureclearance [ml/min], bezogen auf 1.73 m ² Körperoberfläche						
Osmadion	—	8.5	9.0	8.8	7.4	7.4	9.5	12.7	13.4	13.2	11.7	10.4
Sulfipyrazon	8.4	7.7	8.6	8.2	28.2	28.2	50.8	38.2	38.2	28.2	26.3	22.2
Leerversuch	—	8.5	7.6	8.1	7.3	7.3	7.5	7.0	7.5	5.6	6.0	4.7

↑ 600 mg Osmadion bzw.
600 mg Sulfipyrazon

Tab. 6 : Urinvolumina der Versuche mit stündlichen Urinsammelperioden [ml/h]
 Vp = Versuchsperson

Vp.	Medikation	-3	-2	-1	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8	[h]
7	Osmadiazon	—	820	725	840	525	600	720	810	800	—	—	—
8	"	—	860	620	980	900	820	790	850	640	630	—	—
9	"	—	710	570	670	670	290	670	440	660	320	—	—
10	"	—	880	850	520	1060	1030	920	850	700	640	—	—
11	"	—	640	820	640	750	760	760	800	720	620	—	—
9	Osm. + Probenecid	—	660	610	740	690	600	730	580	630	470	210	—
10	Benzbromaron	—	440	610	560	520	570	630	740	770	480	—	—
11	Sulfipyrazon	640	720	650	580	660	570	620	660	620	670	—	—
11	Leerversuch	—	660	660	520	720	580	720	610	690	480	—	—

Tab. 6

VIII ZUSAMMENFASSUNG

An elf gesunden Versuchspersonen im Alter von 24-30 Jahren wurde der Wirkungsmechanismus des serumharnsäure-senkenden Arzneimittels Osmadizon (N- ((β -Phenylsulfon-äthyl)) - Malonsäure -N,N'- diphenylhydrazid) untersucht.

Zu diesem Zweck wurden renale Harnsäureausscheidung, Serumharnsäure, Harnsäure- und Kreatininclearance sowie renale Oxypurin- und Orotsäureausscheidung unter Verabreichung von Osmadizon bestimmt.

Ferner wurde mit Hilfe von stündlichen Clearanceuntersuchungen nach einmaliger Arzneimittelgabe die Wirkung von 600 mg Osmadizon mit der von 100 mg Benzbromaron und 600 mg Sulfinpyrazon verglichen.

In einem Fall wurde zunächst Osmadizon, dann Probenecid verabreicht.

Außerdem wurde mit Osmadizon eine Dosis-Wirkungs-Beziehung aufgestellt.

Die Bestimmung der Harnsäure erfolgte enzymatisch nach Praetorius/Poulsen in der Modifikation von Zöllner (1963), des Kreatinins colorimetrisch nach Popper et al. (1937), der Oxypurine (Xanthin und Hypoxanthin) enzymatisch nach Klinenberg et al. (1967) und der Gesamtorotsäure (Orotsäure und Orotidin) colorimetrisch nach Rogers und Porter (1968).

Die Ergebnisse sprechen für einen uricosurischen Wirkungsmechanismus von Osmadizon.

Eine Hemmung der Xanthinoxidase sowie in Analogie zum Allopurinol eine Beeinflussung der Pyrimidinsynthese konnte nicht nachgewiesen werden.

Beim Vergleich der Einzeldosis von 600 mg Osmadizon mit 100 mg Benzbromaron bzw. 600 mg Sulfinpyrazon ergab sich eine wesentlich stärkere uricosurische Wirkung von Benzbromaron und Sulfinpyrazon.

Ein antagonistischer Effekt zwischen Osmadizon und Probenecid konnte nicht beobachtet werden.

IX LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Zöllner, N.:
Eine einfache Modifikation der enzymatischen
Harnsäurebestimmung. Normalwerte in der
deutschen Bevölkerung
Z. Klin. Chem. 1, 178 (1963)
- 2) Popper, H.E., E. Mandel und H. Mayer:
Zur Kreatininbestimmung im Blute
Biochem. Z. 291, 354 (1937)
- 3) Klinenberg, J.R., S. Goldfinger, K.H. Bradley
und J.E. Seegmiller:
An Enzymatic Spectrophotometric Method for the
Determination of Xanthine and Hypoxanthine
Clinical Chemistry 13, 833 (1967)
- 4) Rogers, L.E. and F.S. Porter:
Hereditary Orotic Aciduria
II. A Urinary Screening Test
Pediatrics 42, 423 (1968)
- 5) Zöllner, N. und W. Gröbner:
" Gicht "
Handbuch d. inn. Med. (Springerverlag)
5. Aufl., Band 7, Teil 3 (1976)
- 6) Zöllner, N. und W. Gröbner:
Die Gichtniere
Handbuch d. inn. Med. (Springerverlag)
5. Aufl., Band 7, Teil 3 (1976)
- 7) Zöllner, N., W. Dofel und W. Gröbner:
Die Wirkung von Benzbromaron auf die renale
Harnsäureausscheidung Gesunder
Klin. Wschr. 48, 426 (1970)

8) Gröbner, W. und N. Zöllner:

Zur Beeinflussung der Purin- und Pyrimidinsynthese durch Allopurinol

Klin. Wschr. 53, 255 (1975)

9) Dofel, W.:

Die Wirkung von Benzbromaron auf die renale Harnsäureausscheidung Gesunder

Inauguraldissertation aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München (1971)

Herrn Prof. Dr. med. N. Zöllner danke ich für die
Arbeitsmöglichkeit an seiner Klinik und für die
Übernahme des Korreferats.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent
Dr. med. W. Gröbner für die Überlassung der Arbeit
und seine immerwährende freundliche, aufmunternde
und richtungsweisende Unterstützung.

Für ihre stete Hilfsbereitschaft und ihren guten Rat
danke ich von Herzen Frl. Ingeborg zur Horst und
Frau Dr. med. Angelika Rauch-Janssen.

Lebenslauf

Am 13. Mai 1949 wurde ich in Olching (Landkreis Fürstenfeldbruck, Oberbayern) geboren, als Sohn des Franz Xaver Gasteiger, damals Fahrradhändler, und seiner Frau Anna Maria, geborene Knispel.

Von 1956-61 besuchte ich die Volksschule Puchheim, darauf das humanistische Gymnasium München-Pasing (Karlsruhgymnasium) bis zum Abitur am 20. Juni 1970. Die Zulassung zum Medizinstudium an der Universität München erhielt ich am 5. Oktober 1970.

1975 erledigte ich den experimentellen Teil meiner Arbeit im Purinlabor von Prof. Dr. med. N. Zöllner (Laborleiter: Privatdozent Dr. med. W. Gröbner).

Am 16. Dezember 1976 legte ich die ärztliche Prüfung an der Universität München mit Erfolg ab.

Seit Januar 1977 arbeite ich als Medizinalassistent im Kreiskrankenhaus Fürstenfeldbruck.

Die mündliche Promotionsprüfung fand am 1. Dezember 1977 statt.

